

E.S. Бандоровская, С.А. Неноглядов
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТФОРМИНА ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОАДЕНОМЫ

Научный руководитель: ассист. К.А. Прудникова

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

E.S. Bandorovskaya, S.A. Nenoglyadov

USE OF METFORMIN FOR DRUG TREATMENT OF FIBROADENOMA

Tutor: assistant K.A. Prudnikova

Department of Pharmacology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В данной статье проведен анализ литературных данных применения метформина в качестве лекарственного препарата для лечения фиброаденомы за последние 5 лет. Полученные данные свидетельствуют о высокой перспективности использования метформина как фармакологического средства для лечения фиброаденомы молочной железы.

Ключевые слова: метформин молочная железа фармакотерапия фиброаденома.

Resume. This article analyzes the literature data on the use of metformin as a drug for the treatment of fibroadenoma over the past 5 years. The data obtained indicate high prospects for the use of metformin as a pharmacological agent for the treatment of fibroadenoma of the mammary gland.

Keywords: fibroadenoma metformin mammary gland pharmacotherapy.

Актуальность. Фиброаденома является одним из наиболее распространенных доброкачественных опухолевидных образований молочной железы у женщин в возрасте 20-35 лет, распространенность заболевания достигает 25%. Несмотря на её доброкачественный характер, фиброаденома вызывает физический и психологический дискомфорт, требует постоянного наблюдения или хирургического вмешательства в ряде случаев. В настоящее время особый интерес приобретает поиск эффективных методов медикаментозного лечения, способных заменить или отсрочить проведение хирургического вмешательства. Одним из перспективных лекарственных препаратов, который можно использовать для лечения фиброаденомы, является метформин.

Цель: анализ литературных источников современных медицинских и биологических исследований возможности применения метформина в качестве лекарственного препарата для лечения фиброаденомы молочной железы.

Задачи:

1. Анализ современных литературных данных о патогенезе фиброаденомы молочной железы с учётом гормональных и метаболических факторов.

2. Изучение молекулярных механизмов действия метформина, включая его влияние на инсулиновую и IGF-1 сигнализацию, активацию АМФК-пути и регуляцию активности ароматазы.

3. Определение перспективных направлений для дальнейших исследований по лечению фиброаденомы молочной железы с использованием метформина.

Материалы и методы. В исследовании использовались научные статьи и исследования, представленные в базах данных PubMed, Scopus и Google Scholar.

Результаты и их обсуждение. Фиброаденома – это самая распространенная доброкачественная опухоль молочной железы, которая обычно встречается у женщин. Выделяют несколько причин её развития: гормональный дисбаланс, нарушение клеточной пролиферации и дифференцировки клеток и нарушение молекулярных механизмов. Повышенный уровень эстрогенов способствует гиперплазии эпителиальных клеток молочных протоков и ацинусов, что приводит к их увеличению в объёме. Прогестерон стимулирует пролиферацию стромальных клеток – фибробластов, что вызывает усиление образования фиброзной ткани. Этот баланс между эпителиальной и стромальной пролиферацией является основой формирования фиброаденомы. В ответ на гормональные стимулы происходит нарушение нормальной дифференцировки клеток, что ведёт к образованию уплотненных областей в строме и увеличению количества эпителиальных клеток. Нарушения в регуляции клеточного цикла, а также эпигенетические изменения могут способствовать бесконтрольному делению клеток. Эти процессы влияют на экспрессию генов, которые регулируют клеточную пролиферацию и апоптоз. Однако, четкий механизм патогенеза пока не установлен.

Метформин – гипогликемическое средство, бигуанид, который применяется как препарат для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В настоящее время существуют исследования об эффективном использовании метформина для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, неврологических, нейродегенеративных, вирусных и онкологических заболеваний.

В контексте изучения влияния метформина на фиброаденому важную роль играют антионкогенный и антиэстрогенный механизмы действия. Метформин стимулирует АМФК, который подавляет один из главных регуляторов транскрипции генов и синтеза белка – mTOR. Соответственно происходит снижение инициации роста, пролиферации и дифференцировки клеток, в том числе и опухолевых. Также АМФК стабилизирует активность транскрипционного фактора p53 – одного из опухолевых супрессоров и подавляет экспрессиюprotoонкогена cMyc, что приводит к замедлению онкогенеза. Помимо этого, метформин участвует в ингибировании 1-го комплекса дыхательной цепи переноса электронов в митохондриях, что приводит к дефициту энергетических запасов в клетке и запускает митохондриальный оксидативный стресс, в ходе которого активные формы кислорода повреждают ДНК опухолевой клетки. Установлено, что метформин активирует путь АМФК/SIRT 1/NF-κB, приводящий к запуску каспазы-3 и расщеплению белка газдермина E, что приводит к образованию многочисленных пор в плазматической мембране раковой клетки и обуславливает её гибель посредством пироптоза.

Антиэстрогеновый механизм действия метформина обусловлен снижением уровня инсулина и IGF-1, которые напрямую стимулируют активность ароматазы в жировой ткани. Это происходит благодаря активации метформином АМФК, которая ингибирует транскрипционные факторы, регулирующие экспрессию ароматазы. Сниженный уровень инсулина и IGF-1 уменьшает активность ароматазы и соответственно снижается синтез эстрогенов на уровне транскрипции, которые играют

важную роль в патогенезе фиброаденомы молочной железы. Также снижается экспрессия эстрогеновых рецепторов на уровне транскрипции и трансляции, что приводит к снижению чувствительности клеток к эстрогенам.

Согласно актуальным клиническим исследованиям (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8377455/>), метформин, в дозировке 1000 мг/сут при приёме в течении 6 месяцев, показал тенденцию к снижению размеров и количества фиброаденом в молочной железе без серьёзных побочных эффектов, что позволяет рассматривать его потенциальную неинвазивную альтернативу хирургическому лечению.

В исследовании приняли участие 175 женщин с подтвержденным диагнозом фиброаденома молочной железы. 83 из них получали лечение метформином (группа 1), и 92 получали плацебо (группа 2). Оценивалось изменения размера и количества фиброаденом у женщин в начале исследования и после 6 месяцев применения метформина. Опухоль уменьшалась в размерах или не увеличивалась у 90% женщин из группы 1. В то время как у женщин в группе 2 наблюдалось увеличение размеров фиброаденом в среднем на 20%. Отношение шансов при увеличении размеров менее чем на 20% составлял 1,48 (ДИ= 1,10-1,99) в группе 1 по сравнению с группой 2. Отношение шансов на увеличение размеров фиброаденом менее чем на 20% были выше у женщин с множественными фиброаденомами (ОШ=4,67; ДИ= 1,34-16,28).

Результаты показывают на благоприятный эффект у женщин со множественными фиброаденомами, что также свидетельствует о эффективности метформина. Для подтверждения полученного в исследованиях результатов необходимо проведение более масштабного клинического исследования с использованием различных доз и длительности применения метформина у пациентов с единичными и множественными фиброаденомами.

Выводы:

1. Метформин благодаря своим антиплиферативным, антиэстрогеновым и метаболическим эффектам рассматривается как перспективное средство для неинвазивного медикаментозного лечения фиброаденомы молочной железы.

2. Использование метформина может замедлять рост опухоли и снижать необходимость хирургического вмешательства, что особенно важно для сохранения эстетики молочной железы и повышения качества жизни пациенток.

3. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности и безопасности применения метформина для лечения фиброаденомы молочной железы.

Литература

1. Lebron L., Beltrán L., Fernández I. et al. Metformin as a potential therapeutic option for fibroadenoma: A systematic review // Breast Cancer Research and Treatment. – 2022. – Vol. 193, № 2. – P. 245-254. – DOI: 10.1007/s10549-022-06568-6.
2. Kumar S., Sharma P., Singh A.K. et al. Antiproliferative effects of metformin on benign breast tumors: A prospective clinical study // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2021. – Vol. 106, № 8. – P. e3123-e3132. – DOI: 10.1210/clinem/dgab312.
3. Alvarez-Garcia V., Chen M., Oliva B. et al. Metformin inhibits fibroadenoma growth via AMPK-mediated suppression of mTOR signaling // Oncotarget. – 2020. – Vol. 11, № 45. – P. 4103-4115. – DOI: 10.18632/oncotarget.27789.

УДК [61+615.1] (06)

ББК 5+52.81

А 43

ISBN 978-985-21-1865-1

Актуальные проблемы современной медицины и фармации - 2025

БГМУ, Минск (07.05)

4. Wang Y., Li H., Zhang J. et al. The role of metformin in reducing the risk of benign breast diseases: A meta-analysis // European Journal of Pharmacology. – 2023. – Vol. 938. – P. 175442. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175442.